

⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 10 194 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 100 10 194.1
㉑ Anmeldetag: 2. 3. 2000
㉒ Offenlegungstag: 13. 9. 2001

⑤① Int. Cl.⁷:
B 01 J 13/02
A 61 J 3/07
// A23P 1/04, A61K
7/00, 9/50, 9/51, A01N
25/28

DE 100 10 194 A 1

⑦① Anmelder:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑦④ Vertreter:
Christophersen, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 40479 Düsseldorf

⑦② Erfinder:
Lange, Ilona, Dr., 40764 Langenfeld, DE; Kirsten,
Christian, Dr., 40789 Monheim, DE; Roth, Marcel,
Dr., 40591 Düsseldorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln

⑤⑦ Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanokapseln beansprucht, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ausgangsstoffe für die Kapseln unter laminaren Bedingungen miteinander vermischt und unter diesen Bedingungen in an sich bekannter Weise einem Verkapselungsprozess unterworfen werden. Das Verfahren kann kontinuierlich und unter Einsatz von nur geringen Mengen Emulgator oder ohne Emulgator durchgeführt werden. Es werden einheitliche Teilchen mit einer engen Größenverteilung erhalten.

DE 100 10 194 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ausgangsstoffe für die Kapseln laminar miteinander vermischt und unter laminaren Mischungsbedingungen in an sich bekannter Weise einem Verkapselungsprozess unterworfen werden.

Mikrokapseln sind Pulver beziehungsweise Teilchen mit einem Durchmesser von etwa 1 bis etwa 5000 μm , worin ein fester, flüssiger oder gasförmiger Stoff von einem festen Material umschlossen ist. Als polymere Materialien kommen in der Regel Polymere, oder Substanzen auf Wachs- oder Lipidbasis in Betracht. Mikrokapseln werden insbesondere bei Arzneimitteln eingesetzt, z. B. zur Überführung von flüssigen, insbesondere auch von flüchtigen Verbindungen, in feste, freifließende Pulver, zur Stabilitätserhöhung der Wirkstoffe, zur Retardierung von Wirkstoffen, zum organspezifischen Transport der Wirkstoffe, zur Geschmacksüberdeckung und auch zur Vermeidung von Unverträglichkeiten mit anderen Wirk- und Hilfsstoffen. Sogenannte Solid Lipid Nanoparticles, kleinstteilige wachs- und lipidpartikel mit eingeschlossenen Wirkstoffen, hergestellt über Hochdruckhomogenisationsverfahren, sind Thema aktueller Grundlagenforschung im medizinischen/pharmazeutischen Bereich. Ein weiteres Einsatzgebiet von Mikrokapseln ist die Herstellung von kohlefreien Reaktivdurchschreibpapiere.

Durch die Auswahl der Wandmaterialien, wie natürlichen oder synthetischen Polymeren, kann die Wandung dicht, permeabel oder semipermeabel gestaltet werden. Somit ergibt sich eine Fülle von Möglichkeiten, die eingekapselte Substanz gesteuert freizusetzen, z. B. durch Zerstören der Hülle oder durch Permeation oder auch durch chemische Reaktionen, die im Inneren der Mikrokapseln ablaufen können.

Die Herstellung dieser Mikrokapseln erfolgt beispielsweise durch Vermischen der Ausgangsstoffe d. h. der Wandmaterialien und der zu verkapselnden Substanzen und anschließenden Durchführung der Verkapselungsreaktion, z. B. durch Trocknung, d. h. durch Lösungsmittelentzug, chemische Reaktionen oder Kühlung. Die Mikroverkapselungsverfahren können batch-weise oder kontinuierlich durchgeführt werden. Die aus dem Stand der Technik bekannten kontinuierlichen Verfahren haben jedoch den Nachteil, dass die Größenverteilung der erhaltenen Kapseln relativ breit ist und die Kapselgrößen kleiner als 50 μm nicht erreicht werden können.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanokapseln zur Verfügung zu stellen, die in einem kontinuierlichen Verfahren hergestellt werden können und die eine möglichst enge Teilchengrößenverteilung aufweisen, wobei eine untere Teilchengröße vorzugsweise unter 100 μm erreicht werden sollte.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass, wenn man die Ausgangsstoffe, die der Mikroverkapselung unterworfen werden sollen, unter laminaren Bedingungen vermischt und die Mikroverkapselung unter diesen Bedingungen durchführt, Teilchen mit einer engen Größenverteilung erhalten werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanokapseln, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ausgangsstoffe für die Kapseln unter laminaren Bedingungen miteinander vermischt und unter diesen Bedingungen in an sich bekannter Weise einem Verkapselungsprozess unterworfen

werden.

Als Kapseln sollen im folgenden auch homogene Partikel, welche aus einem Trägermaterial auf polymer-, wachs- oder lipidbasis und darin im Unterschluß enthaltenden Stoffen bestehen, betrachtet werden. Homogen bedeutet in diesem Zusammenhang, daß die Kapsel nicht aus einer sphärischen Wand mit Kern, sondern durchgängig aus Trägermaterial aufgebaut ist. Der verkapselte Stoff ist in Form einer erstarrten Schmelze oder eingeschlossener Partikel in dem Trägermaterial enthalten.

Um die erfindungsgemäßen laminaren Strömungsbedingungen beim Mischen zu erreichen hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, sogenannte Mikromischer als Mischgeräte einzusetzen. Derartige Mikromischer beziehungsweise Mikroreaktoren erlauben eine schnelle und laminare Durchmischung von Flüssigkeiten und flüssigen Reaktionsgemischen innerhalb von kurzen Zeiträumen, in der Regel innerhalb von Millisekunden. Derartige Mikromischer bestehen üblicherweise aus einer lamellar strukturierten Kammer, deren Kanäle Durchmesser im Bereich von 20 bis 100 μm aufweisen können. Mittels entsprechenden Zu- und Ableitungen können Eduktgemische gezielt im Reaktor umgesetzt werden. In diesen Mixern werden die zu vermischenden Flüssigkeiten oder Reaktanden zunächst bis in eine Größenordnung von < 100 μm in den Kanälen kompartimentiert. Erst anschließend erfolgt eine Ausbildung der Phasengrenzfläche, beispielsweise flüssig/flüssig. Konzentrationsgradienten über größere Distanzen hinweg werden so vermieden. Diese gute Durchmischung hat den weiteren Vorteil, dass bei einer Kompartimentierung der Flüssigkeiten bis hin zu Teilchengrößen von 25 μm es möglich ist, die nicht mischbaren Flüssigkeiten auch ohne Emulgator kurzzeitig zu dispergieren. Es ist beispielsweise möglich, in diesem Zustand den Verkapselungsprozess einzuleiten, so dass Kapseln hergestellt werden können, die keinen Emulgator aufweisen, was zu einer größeren Stabilität der hergestellten Kapsel führt. Ferner wurde festgestellt, dass diese Kapseln eine höhere Stabilität gegenüber Agglomeration aufweisen, so dass der Einsatz von Oberflächenmodifikationsmitteln verringert werden kann.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können auch Mischer auf Siliciumbasis (TU Ilmenau) verwendet werden. Derartige Mischer weisen in Silicium geätzte Kanäle im Mikrometerbereich auf, die in Verbindung mit einer zur Durchmischung geeigneten Geometrie die emulgatorfreie oder emulgatorarme Durchmischung zweier oder mehrerer nicht ineinander lösbarer Flüssigkeiten ermöglichen. Auch diese Systeme sind für die beschriebenen Verfahren geeignet.

Die beschriebene Mikromischertechnik hat den Vorteil, daß mit geringen Mengen an Emulgator oder ohne Emulgator gearbeitet werden kann. Emulgatoren haben den Nachteil, dass sie den Aufbau einer geschlossenen Hülle bei der Kapselbildung stören können. Ferner können sie Wirkstoffe vorzeitig aus dem Kapselmateriale herauslösen und allergen wirken bzw. die Wirkung in den Kapseln enthaltener Stoffe beeinflussen. Die laminare Mischung gewährleistet eine schonende Behandlung der einzuschließenden Wirkstoffe. Wirkstoffe, welche durch Eintrag mechanischer Energie zerstört werden wie z. B. DNA, werden mit einem Minimum an mechanischer Energie belastet.

Die Herstellung der Kapseln kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wie durch Phasentrennverfahren, mechanisch-physikalische Verfahren oder Polymerisationsverfahren, wie Suspensions- und Emulsionspolymerisation, inverse Suspensionspolymerisation, Micellenpolymerisation, Grenzflächen-Polymerisationsverfahren, Grenzflächen-Ab Lagerung, in-situ-Polymerisation, Verdampfung von Lö-

sungsmitteln aus Emulsionen, Suspensionsvernetzung, Bildung von Hydrogelen, Vernetzung in Lösung/Suspension, Systeme von Liposomen und in molekularen Maßstab, wobei das Phasentrennverfahren, auch Koazervation genannt, besonders bevorzugt ist. Eine weitere Möglichkeit bietet die Einbringung von Wirkstoffen in geschmolzene Lipide oder Wachse. Letztere werden anschließend emulgiert. Nach dem Einstellen der gewünschten Tröpfchengröße können z. B. durch Hochdruckhomogenisation und Einbringen der Schmelze in Wasser und Abkühlung die geschmolzenen Tröpfchen erstarren und es bilden sich die wirkstoffhaltigen Lipid- oder Wachspartikel aus.

Koazervation bedeutet, daß ein gelöstes Polymer in eine polymerreiche, noch lösungsmittelhaltige Phase mittels Desolvation, z. B. durch pH-Änderung, Temperaturänderung, Aussalzen, Änderung der Ionenstärke, Zusatz von Komplexbildnern (Komplekkoazervation), Zusatz von Nichtlösungsmitteln, überführt wird. Das Koazervat lagert sich an der Grenzfläche des zu verkapselnden Materials unter Ausbildung einer zusammenhängenden Kapselwand an und wird durch Trocknung oder Polymerisation verfestigt.

Physikalische Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikel sind Sprühtrocknung, Wirbelschichtverfahren und Extrusionsverfahren.

Zum Umhüllen fester Kernmaterialien eignen sich auch mechanisch-physikalische Verfahren, worin das Umhüllen in der Wirbelschicht, durch Sprühtrocknung, Schmelzvertropfung bzw. Verprillung (Brace-Verfahren), Sprühgefrier-trocknung, Coextrusion usw. erfolgt.

In den genannten Grenzflächen-Polymerisationsverfahren erfolgt die Wandbildung durch Polykondensation oder Polyaddition aus monomeren oder oligomeren Ausgangsstoffen an der Grenzfläche einer Wasser/Öl-Emulsion oder Öl/Wasser-Emulsion.

Das Wandmaterial der erfindungsgemäßen Mikrokapseln kann ein beliebiges, zur Herstellung von Mikrokapseln geeignetes Material sein, wie beispielsweise natürliche oder synthetische Polymere. Beispiele für derartige Polymere sind Polymere Polysaccharide, wie Agarose oder Cellulose, Chitin, Chitosan, Proteine, wie Gelatine, Gummi arabicum, Albumin oder Fibrinogen, Ethylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetate, Polyacrylate und -methacrylate, Polyanillin, Polypyrrol, Polyvinylpyrrolidon, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polypropylen, Copolymere aus Polystyrol und Maleinsäureanhydrid, Epoxidharze, Polyethylenimine, Copolymere aus Styrol und Methylmethacrylat, Polyacrylate und Polymethacrylate, Polycarbonate, Polyester, Silikone, Methylcellulose, Gemische aus Gelatine und Wasserglas, Gelatine und Polyphosphat, Celluloseacetat und Phthalat, Gelatine und Copolymeren aus Maleinsäureanhydrid und Methylvinylether, Celluloseacetatbutyrat sowie beliebige Gemische der voranstehenden eingesetzt werden.

Das Wandmaterial kann gegebenenfalls vernetzt sein. Übliche Vernetzer sind Glutaraldehyd, Harnstoff/Formaldehydharze, Tanninverbindungen, wie Tanninsäure, und deren Gemische.

Zur Herstellung der Kapseln können auch Wachse eingesetzt werden. Unter "Wachsen" wird eine Reihe natürlicher oder künstlich gewonnener Stoffe verstanden, die in der Regel über 35°C ohne Zersetzung schmelzen und schon wenig oberhalb des Schmelzpunktes verhältnismäßig niedrigviskos und nicht fadenziehend sind. Sie weisen eine stark temperaturabhängige Konsistenz und Löslichkeit auf. Nach ihrer Herkunft teilt man die Wachse in drei Gruppen ein, die natürlichen Wachse, chemisch modifizierte Wachse und die synthetischen Wachse.

Zu den natürlichen Wachsen zählen beispielsweise

pflanzliche Wachse wie Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, oder Montanwachs, tierische Wachse wie Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), oder Bürzelfett, Mineralwachse wie Ceresin oder Ozokerit (Erdwachs), oder petrochemische Wachse wie Petrolatum, Paraffinwachs oder Mikrowachs.

Zu den chemisch modifizierten Wachsen zählen beispielsweise Hartwachse wie Montanesterwachs, Sassolwachs oder hydrierte Jojobawachs.

Unter synthetischen Wachsen werden in der Regel Polyalkylenwachse oder Polyalkylenglycolwachse verstanden. Als Beschichtungsmaterialien einsetzbar sind auch Verbindungen aus anderen Stoffklassen, die die genannten Erfordernisse hinsichtlich des Erweichungspunkts erfüllen. Als geeignete synthetische Verbindungen haben sich beispielsweise höhere Ester der Phthalsäure, insbesondere Dicyclohexylphthalat, das kommerziell unter dem Namen Unimoll® 66 (Bayer AG) erhältlich ist, erwiesen. Geeignet sind auch synthetisch hergestellte Wachse aus niederen Carbonsäuren und Fettalkoholen, beispielsweise Dimyristyl Tartrat, das unter dem Namen Cosmacol® ETLP (Condea) erhältlich ist. Umgekehrt sind auch synthetische oder teilsynthetische Ester aus niederen Alkoholen mit Fettsäuren aus nativen Quellen einsetzbar. In diese Stoffklasse fällt beispielsweise das Tegin® 90 (Goldschmidt), ein Glycerinmonostearat-palmitat. Auch Schellack, beispielsweise Schellack-KPS-Dreiring-SP (Kalkhoff GmbH) ist als weitere Substanz einsetzbar.

Ebenfalls zu den Wachsen werden beispielsweise die sogenannten Wachsalkohole gerechnet. Wachsalkohole sind höhermolekulare, wasserunlösliche Fettalkohole mit in der Regel etwa 22 bis 40 Kohlenstoffatomen. Die Wachsalkohole kommen beispielsweise in Form von Wachsestern höhermolekularer Fettsäuren (Wachssäuren) als Hauptbestandteil vieler natürlicher Wachse vor. Beispiele für Wachsalkohole sind Lignocerylalkohol (1-Tetracosanol), Cetylalkohol, Myristylalkohol oder Melissylalkohol. Die Beschichtung kann gegebenenfalls auch Wollwachsalkohole enthalten, worunter man Triterpenoid- und Steroidalkohole, beispielsweise Lanolin, versteht, das beispielsweise unter der Handelsbezeichnung Argowax® (Pamentier & Co) erhältlich ist. Ebenfalls zumindest anteilig als Bestandteil der Beschichtung einsetzbar sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Fettsäureglycerinester oder Fettsäurealkanamide aber gegebenenfalls auch wasserunlösliche oder nur wenig wasserlösliche Polyalkylenglycolverbindungen.

Weitere geeignete Wachse sind gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe (Paraffine).

Auch die zu verkapselnden Komponenten können aus beliebigen, festen, flüssigen oder gasförmigen Materialien bestehen, die in verkapselter Form hergestellt werden sollen. Beispiele hierfür sind pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe, Nahrungsmittelzusatzstoffe, Klebstoffe beziehungsweise Klebstoffkomponenten, Additive für Wasch- und Reinigungsmittel. Insbesondere können Duftstoffe, Enzyme, Katalysatoren in Form von Lösungen, Dispersionen oder Partikeln, Antibiotika und antibakteriell wirkende Substanzen auf anorganischer und organischer Basis, Fungizide, Pestizide, biologische Einheiten wie Zellen, DNA, RNA, Vitamine etc. genannt werden. Es ist auch möglich sog. Hohlkapseln herzustellen, das zu verkapselnde Material wäre dann ein Gas, z. B. Luft.

Beispiele

Bei den nachstehend aufgeführten Beispielen wurde ein

Einzelmischer des Instituts für Mikrosystemtechnik in Mainz (IMM) mit einem Edelstahlgehäuse und Nickel auf Kupfer als Innenmaterial verwendet. Der Kanaldurchmesser der verwendeten Kammer lag bei 25 µm. Mittels zweier HPLC-Pumpen wurde eine Durchflußgeschwindigkeit von 10 ml/Minute realisiert.

Beispiel 1

Verkapselung von β -Carotin in Paraffin 10

0,5 g β -Carotin werden in 50,0 g Paraffin des Schmelzpunktes 44–46°C bei 60°C gelöst. Diese Lösung wird im bei 50°C thermostatisierten Mikromischer mit entionisiertem Wasser der Temperatur 50°C im Verhältnis 1 : 5 gemischt. Vor Beginn des Versuches wurden die HPLC-Pumpen mit 90°C heißem Wasser vorgeheizt. Die so gebildete Paraffin in Wasser-Dispersion wird direkt in eine gerührte Vorlage aus 1 Liter Eiswasser gepumpt. Hierbei verfestigen sich die Paraffintröpfchen mit dem darin eingebetteten Carotin unter Ausbildung eines Bodensatzes. Mittels dynamischer Lichtstreuung wird eine Teilchengrößenverteilung von 30–140 µm ermittelt.

Beispiel 2 25

Verkapselung von Wasser in Polymethylmethacrylat

9,4 g Methylmethacrylat und 1,0 g Ethylenglycoldimethacrylat werden in 250 ml n-Heptan vorgelegt. Die Mischung wird anschließend auf 70°C erwärmt und gerührt. Mittels Mikromischer wird eine Lösung von 50 mg $K_2S_2O_8$ und 60 mg $NaHSO_3$ in 50 ml entionisiertem Wasser mit n-Heptan im Verhältnis 1 : 5 bei einer Temperatur von 70°C gemischt. Diese Mischung wird in die Methacrylatlösung gepumpt. Zwecks Vervollständigung der Polymerisation wird 5 h bei 50°C nachgerührt. Mittels TEMikroskopie und dynamischer Lichtstreuung konnten Kapseln im Größenbereich von 5–30 µm nachgewiesen werden.

Beispiel 3 40

Verkapselung einer Ethylendiamidlösung in Wasser

Eine Mischung aus 6,0 g Ethylendiamin und 24,0 g Wasser wird im Mikromischer mit Cyclohexan im Verhältnis 1 : 9 gemischt. Die so gebildete Wasser/Amin in Cyclohexan-Dispersion wird in eine gerührte Vorlage aus 100 ml Cyclohexan und 15,0 g Sebacinsäuredichlorid gepumpt. Beim Einleiten beginnt an der Phasengrenzfläche der Wassertröpfchen zum umgebenden Cyclohexan die Polymerisationsreaktion des Säuredichlorids mit dem Amin unter Ausbildung einer Polyamidkapselhülle. Der Überschuss an Amin gewährleistet eine Verkapselung einer wässrigen Aminlösung. Die ermittelten Teilchengrößen liegen im Bereich von 25–100 µm.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanokapseln, das **dadurch gekennzeichnet** ist, dass die Ausgangsstoffe für die Kapseln unter laminaren Bedingungen miteinander vermischt und unter diesen Bedingungen in an sich bekannter Weise einem Verkapselungsprozess unterworfen werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren in einem Mikromischer beziehungsweise -reaktor erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren kontinuierlich durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Teilchengrößenverteilung von 10 bis 1500 µm erhalten wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verkapselung mittels Phasentrennverfahren, mechanisch-physikalische Verfahren oder Polymerisationsverfahren, wie Suspensions- und Emulsionspolymerisation, inverse Suspensionspolymerisation, Micellenpolymerisation, Grenzflächen-Polymerisationsverfahren, Grenzflächen-Ablagerung, in-situ-Polymerisation, Verdampfung von Lösungsmitteln aus Emulsionen, Suspensionsvernetzung, Bildung von Hydrogelen, Vernetzung in Lösung/Suspension, Systeme von Liposomen und in molekularen Maßstab, die Einbringung von Wirkstoffen in geschmolzene Lipide oder Wachse.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Wandmaterial aus natürlichen und synthetischen Polymeren sowie Wachsen ausgewählt ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zu verkapselnde Material ausgewählt ist aus pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen, Duftstoffen, Enzymen, Nahrungsmittelzusatzstoffen, Klebstoffen und Klebstoffkomponenten, Duftstoffen, Enzymen, Katalysatoren in Form von Lösungen, Dispersionen oder Partikeln, Antibiotika und antibakteriell wirkenden Substanzen auf anorganischer und organischer Basis, Fungiziden, Pestiziden, biologischen Einheiten wie Zellen, DNA, RNA, Vitaminen.